

TRANSLATION

Japan Patent Agency, Gazette for Unexamined Patents (JP,A)

Patent Application Disclosure: Kokai H2-101036 (1990)

Disclosure Date: April 12, 1990

Inventions: 1 (Total of 10 pages)

Request for Examination: Requested 2

| Int. Cl.5 | Identification Symbol | Intra-agency No. |
|---------------|-----------------------|------------------|
| C 07 C 43/23 | C | 7419-4H |
| A 61 K 31/045 | AED | 7330-4C |
| 31/085 | ADY | |
| 31/22 | | 7330-4C |
| 31/66 | | 7431-4C |
| C 07 F 9/12 | | 6017-4H |
| //C 12 N 9/99 | | 7823-4B |

ALKYLBENZENE DERIVATIVES AND ITS MEDICINES

Application No.: 63-251529 (1988)

Application Date: October 5, 1988

Inventors: Teruaki KOSHINO; Hirokazu YAMAMOTO; Narimasa TSUNODA

Applicant: Yamanouchi Seiyaky KK

Metropolitan Tokyo, Chuo-ku, Nihonbashi, Hon-cho, 2-
3-11

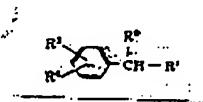
[Title of Invention]

ALKYLBENZENE DERIVATIVES AND ITS MEDICINES

[Claims]

Claim 1:

A reverse transcriptase inhibitor having an alkylbenzene derivative or its salt as the active ingredient that is indicated by the following general formula:



(I)

(In the formula, R' means alkyl group or alkenyl group having 5 to 25 carbons.

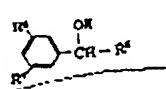
R'' means a hydrogen atom or hydroxyl group. R³ and R⁴ mean the same of a different hydrogen atom, hydroxyl group, low alkoxy group, phenyl low alkoxy group, low alkanoyloxy group or phosphoric acid residue (-O-P(OH)₂).

But, one of R³ or R⁴ is a group other than a hydrogen atom.)

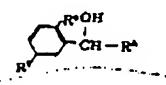
Claim 2:

An alkylbenzene derivative or its salt that is selected from groups consisting of a compound indicated by the following formulas:

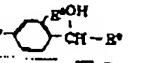
(a)

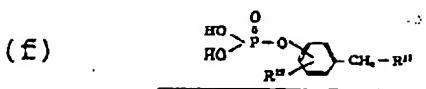
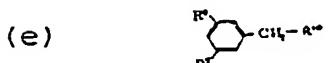


(b)



(c)





and

(In the formulas, R' means an alkyl group having 5 to 13 and 15 to 25 carbons. R'' and R''' mean the same or a different low alkoxy group. R'' means an alkyl group having 10 to 25 carbons. R'' means a phenyl low alkoxy group. R''' means an alkyl group having 17 to 25 carbons. R''' means an alkyl group having 10 to 25 carbons. R''' means either a hydrogen atom or a hydroxyl group)

[Detailed Explanation of the Invention]

Field of Industrial Application:

This invention concerns a medicine. More specifically, this invention concerns a reverse transcriptase having an alkylbenzene derivative or its salt as the active ingredient indicated by the following general formula:



(In the formula, R' means alkyl group or alkenyl group having 5 to 25 carbons. R'' means a hydrogen atom or hydroxyl group. R''' and R''' mean the same or a different hydrogen atom, hydroxyl group, low alkoxy group, phenyl low alkoxy group, low alkanoyloxy group or phosphoric acid residue ($\text{--O--P}(\text{OH})_2$))

But, one of R''' or R''' is a group other than a hydrogen atom.)

Prior Art Technology and Problems:

The following, having pathogenicity, [e.g., a human immunodeficient virus (HIV) of an acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and a (HIV) of (ATL), etc.] are known as among a retro-virus which is a spheroidal virus having (RNA) as a gene. However, whether or not as an effective curative means to diseases caused by these viruses has not yet been settled.

The objective of this invention is to offer an effective reverse transcriptase (which poses an obstacle to the propagation of retro-virus and the virus infectious bacteria) as the treatment agent of disease by these viruses.

Means for Resolving Problems:

More specifically, this invention is a reverse transcriptase having an alkylbenzene derivative or its salt as the active ingredient indicated by the aforesaid general formula.

In the definition of the general formula group of this invention, an alkyl group having either a straight or a branch chain having 5 to 25 carbons is the alkyl group having 5 to 25 carbons. For example, there is a bentyl group, hexyl group, heptyl group, octyl group, nonyl group, decyl group, dodecyl group, tetradecyl group, pentadecyl group, octadecyl group, nonadecyl group, dococyl group, tricocyl group, pentacocyl group, isopentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methyloctyl group, 4-ethylnonyl group, 5-ethyltetradecyl group, and 2-methyl-3-ethyl octadecyl group, etc. In addition, a 2-pentenyl group, 3-hexenyl group, 4-heptenyl group, 5-decenyl group, 6-tetradecenyl group, 7-

octadecenyl group, 8-nonadecenyl group, 2-methyl-3-hexenyl group, and 3-ethyl-9-nonadecenyl group, etc. are the alkenyl group having 5 to 25 carbons. These alkyl groups or alkenyl groups having 14 to 18 carbons are especially preferred.

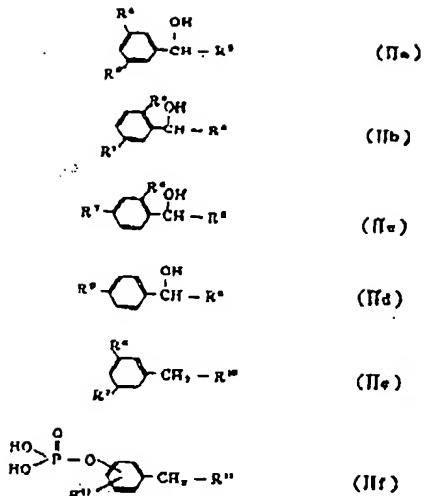
A straight or a branch alkoxy group having 1 to 5 carbons is the low alkoxy group. For example, there is a methoxy group, ethoxy group, proboxy group, butoxy group, penyloxy group, isopropoxy group, isoputoxy group, tert-putoxyl group, and isobentyloxy group, etc.

Moreover, the one which has substituted its optional position of the above mentioned low alkoxy group with a phenyl group is used as the phenyl low alkoxy group. For example, there is a benxyloxy group, phenetyloxy group and 3-phenyl bentyloxy group, etc.

An acetyloxy group, propionyloxy group, butyloxy group, valeryloxy group, etc. is used as the alkanoyloxy group.

A compound having a phosphoric acid residue in a phenyl group among the compounds indicated in the general formula: (I) in this invention's compounds can be formed of salts. These salts are the salt with an alkali metal, (e.g., lithium, sodium, potassium, etc.), the salt with an alkali earth metal, (e.g., magnesium, potassium, etc.) and the salt with basic amino acid (e.g., lysine, arginine, etc.).

A new compound indicated by the following general formulas (IIa) - (IIf):



exist in the alkyl benzene derivative indicated by the general formula (I).

(In the formulas, R^f means an alkyl group having 5 to 13 and 15 to 25 carbons. R⁶ and R⁷ mean the same or a different low alkoxy group. R⁸ means an alkyl group having 10 to 25 carbons. R⁹ means a phenyl low alkoxy group. R¹⁰ means an alkyl group having 17 to 25 carbons. R¹¹ means an alkyl group having 10 to 25 carbons. R¹² means either a hydrogen atom or a hydroxyl group.)

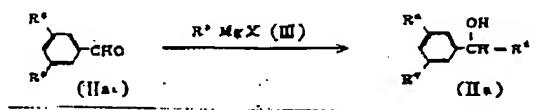
Here, the one which has removed an alkyl group having fewer than 14 carbons from the alkyl groups having 5 to 25 carbons in the general formula (I) is used as the alkyl group having 5 to 13 and 15 to 25 carbons. The one which has removed an alkyl group

having fewer than 9 carbons from the alkyl groups having 5 to 25 carbons is used as the alkyl group having 10 to 25 carbons. Moreover, the one which has removed an alkyl group having fewer than 16 carbons from the alkyl groups having 5 to 25 carbons is used as the alkyl group having 17 to 25 carbons.

Means for Preparation:

The alkylbenzene derivative indicated in the general formulas (IIa) - (IIf) in Claim 2 of this invention can be produced by a method indicated by the following reaction formula.

[First Means for preparation:]

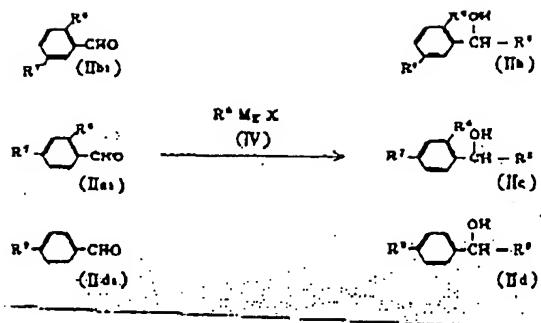


(In the formula, X means a halogen atom.)

The compound indicated in the general formula: (IIIa) can be obtained by reacting a Grignard reagent [which is indicated by the general formula: (III)] with an aldehyde compound [which is indicated by the general formula: (IIa₁)]. A chlorine atom, bromine atom and iodine atom, etc. are used as the halogen atom in the Grignard reagent indicated by the general formula (III).

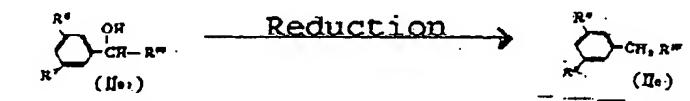
The reaction temperature is set under cooling to a heat-reflux condition. A diethyl ether is also commonly used as the reaction solvent. However, if needed, a benzene, toluene and xylene, etc. are usable as a high-boiling point solvent.

[Second Means for Preparation:]



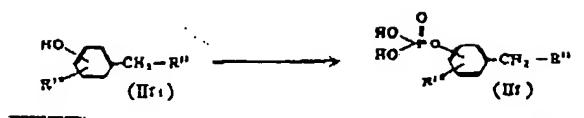
Each of the compounds indicated in general formulas (IIb), (IIc) and (IID) can be obtained by reacting the Grignard reagent indicated by the general formula: (IV) with an aldehyde compound indicated in general formula (IIb,), (IIc,) and (IID,). The condition mentioned in the First Means for Preparation is suitably adapted to the reaction condition of Second Means for Preparation.

[Third Means for Preparation:]



The compound indicated in the general formula: (IIe) can be obtained by reducing an alcohol compound indicated in the general formula (IIe). A contact reduction which uses a catalyst, [e.g., platinum, platinum black, palladium-carbon (Pd-C), Raney nickel, etc.] is commonly used for the reduction. The reaction solvent is an ethyl acetate, tetrahydrofuran, ether, dioxane, benzene, etc.

[Fourth Means for Preparation:]



This means for preparation is a method for producing a phosphoric acid compound indicated in the general formula (IIIf). More specifically, this means is conducted by reacting a phosphorylation agent, (e.g., a phosphorous) to the phenol compound indicated in general formula: (IIIf,) under the existence of a base, (e.g., pyridine, triethylamine, diethyl aniline, dimethyl aniline, etc.) or under oxy-salt.

A dichloromethane, dichloroethane, chloroform, benzene, toluene, etc. are used as the reaction solvent. The reaction temperature is under cooling or room temperature.

The compound of (IIa) - (IIIf) which has produced the abovementioned means is refined, as is, in a liberation condition or is singly refined as its salt. The salt can be made by affixing to a commonly used salt-making reaction.

The single refinement is conducted by adopting a common chemical operation (e.g., various chromatography, etc.).

Effect of the Invention:

The active ingredient of this invention is valuable as the medicine for the treatment of infectious disease, kaposi (phonetic transliteration) sarcomatosis and (AIDS), (e.g., pneumocystis carinii pneumonia, etc.) because it has a reverse transcriptase (RTase) inhibition action.

More specifically in a case of an RNA virus, commonly a one or two-chain RNA has been used as a genetic substance. Among this RNA virus group, there is a one virus group which is indispensably synthesized by a complementary DNA from RNA by RTase in its life cycle. It has also been confirmed that these viruses are assembled in the gene of an animal cell with a DNA condition. This RNA which has been inserted in the animal cell's gene has is considered to highly reveal its neighboring gene by the deficiency of the gene of the host (animal cell).

The active ingredient of this invention is considered to be able to control the propagation of a virus, i.e., the insertion of a virus gene to a gene of the host (animal cell) by singularly inhibiting RTase which mutually exists in the gene of these viruses.

A pharmaceutical action of the compound of the general formula (I), which is the active ingredient of this invention, is indicated with the measurement means in the following Testing Example 1.

Testing Example 1:

Measurement of Reverse Transcriptase Inhibition Activity

RTase inhibition activity is measured by the following method according to the cited method in the Journal of Biological Chemistry 262 2187, (1987).

More specifically, the entire solution amount is made into 100 μ l by adding this invention's compound to a reaction solution [which consists of 80 mM tris buffer solution (pH 8), 6 mM magnesium chloride, 80 mM potassium chloride, 10 mM dithioslate

(phonetic transliteration), 20 ug/ml polyadenilic acid, 0.02 uM oligodioxy thymidine, 20uM trithium labelled dioxy thymidine-triphosphate and the RTase of tori kotsuzui gakyu-sho virus (phonetic transliteration)] with various densities. After this reaction solution is incubated for 40 minutes at 37 °C, an ice-cooled 10% trichloroacetate is added. The reaction is then stopped.

This reaction solution is filtered with a glass filter (Wattman GF/C), washed with 10% trichloroacetate and ethanol and measured with a liquid scintillation counter after the glass filter is dried.

The IC₅₀ of RTase of this invention's active ingredient measured by the abovementioned method is shown in Table 1.

Table 1: RTase Inhibition Activity

| (1) 化合物番号 | (2) 構造式(製造方法) | IC ₅₀ (μg/ml) |
|--------------|------------------|--------------------------|
| 1 | | 0.64 |
| 2 | | 0.21 |
| 3 | | 0.59 |
| 4 | | 0.8 |
| 5 | | 0.98 |

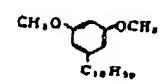
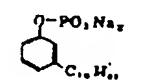
| (1) 化合物番号 | (2) 構造式(製造方法) | IC ₅₀ (μg/ml) |
|--------------|------------------|--------------------------|
| 6 | | 0.93 |
| 7 | | 5.1 |
| 8 | | 0.86 |
| 9 | | 0.09 |

| (1) | (2) | |
|-------|------------------------------|--------------------------|
| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | IC ₅₀ (μg/mL) |
| 10 | | 0.3 |
| | J. Antibiot. 24, 870 (1971) | |
| 11 | | 0.16 |
| | Aldrich 特製 | |
| 12 | | 1.57 |
| | J. Med. Chem. 21, 245 (1978) | |
| 13 | | 0.13 |
| | J. Med. Chem. 29, 606 (1986) | |

| (1) | (2) | |
|-------|---|--------------------------|
| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | IC ₅₀ (μg/mL) |
| 14 | | 1.36 |
| | J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1942 (1981) | |
| 15 | | 1.06 |
| | Tetrahedron Lett., 23, 2199 (1982) | |
| 16 | | 0.27 |
| | J. Org. Chem. 23, 1443 (1958) | |
| 17 | | 1.28 |
| | J. Med. Chem. 29, 606 (1986) | |

| (1) | (2) | |
|-------|---|--------------------------|
| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | IC ₅₀ (μg/mL) |
| 18 | | 3.5 |
| | J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 2079 (1979) | |
| 19 | | 3.2 |
| | Disc. of Org. Compound 3, 3200 (1982) | |
| 20 | | 0.91 |
| | (実施例 1) (3) | |
| 21 | | 1.19 |
| | (実施例 2) (4) | |

| (1) | (2) | |
|-------|-------------|--------------------------|
| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | IC ₅₀ (μg/mL) |
| 22 | | 0.97 |
| | (実施例 3) (5) | |
| 23 | | 6.2 |
| | (実施例 4) (6) | |
| 24 | | 8.2 |
| | (実施例 5) (7) | |
| 25 | | 8.5 |
| | (実施例 6) (8) | |

| (1) | (2) | IC ₅₀ (ug/ml) |
|-------|---|--------------------------|
| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | |
| 26 |  $C_{14}H_{16}$ | 0.81 |
| 27 |  $C_{14}H_{16}$ | 0.44 |

(1) ... compound number

(2) ... construction formula

(3) ... example 1

(4) ... example 2

(5) ... example 3

(6) ... example 4

(7) ... example 5

(8) ... example 6

(9) ... example 7

(10) ... example 8

The compound (I) which is the active ingredient or its salt of this invention is used, as is, or as a pharmaceutical composition made by mixing with a carrier [which is a publicly known

pharmaceutically permittable carrier] and an excipient. It can be administered either orally (e.g., tablet, capsule, powder, etc.) and non-orally (e.g., injection, syrup, ointment, suppository, etc.).

The administered amount differs depending on the administered subject, the administration route and the condition of the patient. In the case of oral administration, commonly 1 - 1,000mg is taken daily for an adult, preferably 10 - 500mg. It is administered by division into 2 to 4 times each day.

[Examples]

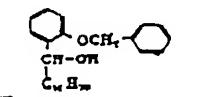
More details of this invention are explained by the following examples.

Examples 1 - 9 are manufacturing examples of new compounds of general formulas (IIa) to (IIf) among the compounds of general formula (I).

Reference Examples 1 - 3 also explain an example of manufacturing publicly known compounds (compound numbers 1 - 3 in Table 1) among the compounds indicated in general formula (I).

(mp), (MS), (H-NMR) and (IR) which are cited in Reference Examples and Examples mean a fusing point, a mass spectrum, a nuclear magnetic resonance spectrum, and an infrared ray absorption spectrum, respectively.

Reference Example 1:



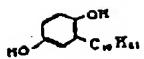
- 1) A mixture of 12.2g of o-hydroxy benzoaldehyde, 10.35g of potassium carbonate, tetrabutyl ammonium bromide catalyst amount, 15.4g of benzil bromide and 200 ml of methyl ethyl ketone is heat-refluxed for 5 hours. Afterward it is cooled, water-washed and cleaned with a 0.5N-sodium hydroxide aqueous solution and water. When an organic layer is condensated under a decreased pressure, 20.9g of o-benziloxy benzoaldehyde are obtained as a pale brown oily substance.
- 2) 4.12g of tetradecyl bromide are dropped while warming a mixture of 0.36g of metal magnesium and 20ml of ether. After the completion of dropping, it is heat-refluxed for 4 hours. 50 ml of ether solution of 2.12g o-benziloxy benzoaldehyde are dropped to the result while warm-stirring. After it is heat-refluxed for 3.5 hours, the reaction solution is trans-dissolved into ice water. An ether layer is then cleaned with the order of 3n-sulphuric acid, 5% sodium hydrocarbon aqueous solution. After the organic layer is condensated under a decreased pressure, a residue is eluted with a silica gel column chromatography [silica gel 120 ml: elusion solution n-hexane-aceton (30:1)]. When an objective fraction is gathered and condensated, 1.8g of o-benziloxy- α -tetradecyl benzene methanol are obtained as a precipitation.

mp : 42 - 43 °C

MS : 392 M/Z (M -18)

¹H-NMR(CDCI₃) : 6.8~7.5 (9H), 5.10 (2H, s),
4.92 (1H, t), 2.5~1.0 (26H), 0.88 (3H, t)

Reference Example 2:



- 1) A mixture of 3.84g of 2,5-dimethoxy- α -tetradecyl benzene methanol obtained in Example 2, which will be cited later, 50 ml of ethyl acetate, the concentration sulphuric acid of catalyst amount and 1.9g of 10% paradium-carbon is stirred for 2 hours under a hydrogen atmosphere. After the reaction has been completed, it is filtered. The filtrate is water-washed and condensated under a decreased pressure. When the deposited precipitation is recrystallized from n-hexane, 3.1g of white crystal of 2,5-dimethoxy pentadecyl benzene are obtained.
- 2) 1.8g of 2,5-dimethoxy pentadecyl benzene obtained in 1) above are suspended in 20 ml of 48% hydroxy bromide and 20 ml of acetic acid and heat-refluxed for 23 hours. After the reaction solution is condensated under a decreased pressure, the remainder is dissolved in an ethyl acetate and water-washed. When the ethyl acetate layer is condensated under a decreased pressure, a yellowish precipitation is deposited. After the precipitation is filtered, it is recrystallized from an ethylene chloride-n-hexane. 470 mg of 2,5-dihydroxy pentadecyl benzene are obtained.

mp : 101 - 104 °C

MS. : 320 M/Z (M)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.4~6.7 (3H), 2.54 (2H, t),
1.0~1.8 (26H), 0.90 (3H, t)

Reference Example 3:



1.6g of o-benzyloxy- α -tetradecyl benzene methanol obtained in Reference Example 1 are dissolved in 50 ml of ethyl acetate. 1.1g of the condensed sulphuric acid of catalyst amount and 10% of palladium-carbon are added and reacted for 2 hours under a hydrogen atmosphere. After the reaction solution is filtered and the filtrate is water-washed, it is condensated under a decreased pressure. Condensation solution is eluted with benzene by a silica gel chromatography. The objective fraction is gathered and condensed, dried and solidified under a decreased pressure. 370 mg of white crystal of o-pentadecyl phenol are obtained.

mp : 42.0~44 °C

MS : 304 M/Z (M)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.6~7.2(4H), 2.58(2H, t),
2.4~1.0(26H), 0.88(3H, t)

Example 1:

- 1) 12.2g of p-hydroxy benzaldehyde are dissolved in 200 ml of methyl ethylketone. 10.35g of potassium carbonate, 15.4g of tetrabutyl ammonium bromide and benzile bromide of catalyst amount are added to the resultant solution and heat-refluxed overnight. Afterward it is cooled, water-washed and cleaned with a 0.5 N sodium hydroxide aqueous solution. When the organic layer is condensated under a decreased pressure, a crystal is deposited.

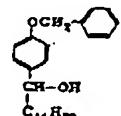
When this crystal is filtered and dried, 16.8g of p-benzile aldehyde are obtained.

2) 0.36g of metal magnesium is added to 20 ml of ether and 4.16 g of tetradecyl bromide are added to them while stirring. It then is heat-refluxed for 3 hours. After the reaction is completed, it is trans-dissolved into ice water and cleaned in order of 3N-sulphuric acid, 5% sodium hydrocarbon aqueous solution and water. When the organic layer is condensated, a precipitation is deposited. After this crystal is filtered and dried, p-benzile oxy-tetra decyl benzene methanol is obtained.

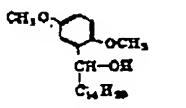
mp : 55 - 57°C

MS : 410 m/z (M), 392 m/z (M-18)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.8 ~ 7.6 (9H), 5.08 (2H, s),
4.6 (1H, t), 1.1 ~ 1.8 (26H), 0.90 (3H, t)



Example 2:



5.7g of tetradecyl bromide are dropped into a mixture of 0.49g metal magnesium and 20 ml ether under warm conditions. After the dropping is completed, it is heat-refluxed for 4 hours. 30 ml of ether solution of 2.66g 2,5-dimethoxy benzaldehyde are dropped in the result under warm conditions. After the dropping is completed, it is heat-refluxed for 3 hours. After it is cooled and trans-dissolved into ice water, the ether layer is cleaned in the order

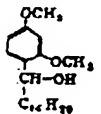
of 3N-sulphuric acid, 5% sodium hydrocarbon aqueous solution and water. The ether layer is then condensed, and the deposited precipitation is filtrated and cleaned with a cold hexane. 4.27 g of 2,5-dimethoxy- α -tetradecyl benzene methanol are obtained.

mp : 54 - 56°C

MS : 364 m/z (M), 346 m/z (M-18)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.6 - 7.0 (3H), 4.8 (1H),
3.9 (6H), 2.6 ~ 1.0 (26H), 0.9 (3H)

Example 3:



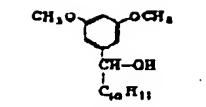
5.56 g of tetradecyl bromide are added to a mixture of 0.49g metal magnesium and 20 ml of ether under a warm and stirring conditions. After it is heat-refluxed for 4 hours, 50 ml of ether solution of 2.2g 2,4-dimethoxy benzaldehyde are added to the result while warming. After 3 hours reaction is completed, it is treated in the same manner as in Example 2. 4.5 g of white precipitation of 2,4-dimethoxy- α -tetradecyl benzene methanol are obtained.

mp : 69 - 70°C

MS : 364 m/z (M), 346 m/z (M-18)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.2 (1H), 6.45 (2H), 4.8 (1H),
3.8 (6H), 2.6 ~ 1.0 (26H), 0.9 (3H)

Example 4:



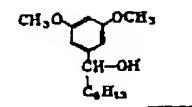
50 ml of ether solution of 4.42 g of decyl bromide are added to a mixture of 0.49g metal magnesium and 20 ml ether under warm conditions. After it is heat-refluxed for 3 hours, the resultant solution is trans-dissolved into ice water. The ether layer is cleaned in the order of 3N-sulphuric acid, 5% sodium hydrocarbon aqueous solution and water. When the result is condensated under a decreased pressure, 4.47 g of white precipitation of 3,5-dimethoxy - α - decyl benzene methanol are obtained.

mp : 32 °C

MS : 308 m/z (M)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.3 ~ 6.6 (3H), 4.5 (1H), 3.8 (6H),
1.0 ~ 2.2 (18H), 0.9 (3H, t)

Example 5:

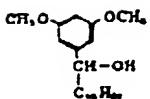


A consistent transparent liquid of 3,5-dimethoxy - α - hexyl benzene methanol is obtained by conducting the same method as in Example 4.

MS : 252m/z (M)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.3 ~ 6.7 (3H), 4.6 (1H), 3.8 (6H),
2.1 ~ 1.1 (10H), 0.9 (3H, t)

Example 6:



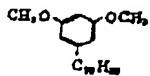
A 3,5-dimethoxy - α - octadecyl benzene methanol is obtained by conducting the same method as in Example 4.

mp : 68 - 67 °C

MS ; 420 m/z (M)

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: 6.2 ~ 6.6 (3H), 4.8 (1H),
3.8 (6H), 2.1 ~ 1.0 (34H), 0.90 (3H, t)

Example 7:



4g of 3,5-dimethoxy - α - octadecyl benzene methanol obtained in the Example 6 are suspended in 170 ml of ethyl acetate. 1.8g of condensed sulphuric acid and 150% paradium of catalyst amount are added to the result. It is then stirred for 2 hours under a hydrogen atmosphere. The resultant solution is filtrated. The filtration is water-washed and condensated under a decreased pressure. The condensated solution is applied to a silica gel chromatography. When an objective fraction is gathered and condensated by eluting with benzene - n - hexane (5 : 1), 810 mg of white precipitation of 3,5-dimethoxy nonadecyl benzene are

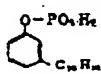
obtained.

mp : 59 - 60 °C

MS : 404 m/z (M)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.2 ~ 6.5 (3H), 3.8 (6H),
2.58 (2H, t), 2.1 ~ 1.0 (34H), 0.9 (3H, t)

Example 8:



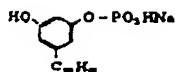
304 mg of m-pentadecyl phenol are dissolved in 5 ml of methylene chloride and 101 mg of triethyl amine, and 460 mg of oxy phosphorous chloride are added to them and stirred for 2 hours at room temperature. Its resultant solution is separated, and the methylene chloride layer is water-washed. The organic layer is condensated under a decreased pressure. The condensated solution is applied to a silicagel (Merc Co.) column chromatography. The result is eluted with chloroform then a chloroform methanol (10 : 1). When the objective fraction is gathered and condensated, a pastel yellow lump of m-pentadecyl phenol phosphoric acid is obtained.

IR(KBr) : 1060 cm^{-1}

MS(FAB) : 383 m/z (M-1) $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{PO}_4$ [384]

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 6.9 ~ 7.4 (4H),
2.63 (2H), 1.8 ~ 2.10 (26H),
0.95 (3H)

Example 9:



160 mg of 5-pentadecyl resorcine are dissolved in a mixture of 2 ml oxy phosphorus chloride and 9 mg of water. The result is reacted for 4 days at room temperature and trans-dissolved into 10 ml of ice water. After it is adjusted to pH 8.5 with a sodium carbonate, it is extracted twice with 50 ml of ethyl acetate. After the water layer is adjusted to pH 1.55 with hydrochloric acid, it is extracted twice with 50 ml of butanol. The butanol layer is water-washed and condensated under a decreased pressure. Water is added to the condensated solution and its pH is adjusted to pH 7.0 by using a sodium hydrocarbon aqueous solution. It is then freeze-dried. A pale yellow powder is applied to a dimethyl cillyl silicagel column. It is eluted with a chloroform then with a chloroform methanol (10 : 1). The objective fraction is gathered and condensated. 51 mg of white powder of 5-pentadecyl resorcine monosodium phosphate are obtained.

IR (KBr) : 1100 cm⁻¹
MS (FAB) : 421 m/z (M-1), C₁₆H₃₂O₄PNa (422)
¹H-NMR (D₂O-CD₃OD) : 6.1 ~ 6.7 (3H),
2.45 (2H), 1.0 ~ 1.7 (26H),
0.95 (3H)

Prescription Example:

[Formulation Example 1: Tablet]

| | |
|----------------------|--------|
| Example 3's compound | 25 mg |
| Starch | 220 mg |
| Magnesium stearate | 5 mg |
| Total weight | 250 mg |

The above composition mixture is made into tablet form by a commonly used method.

[Formulation Example 2: Capsule]

| | |
|----------------------|--------|
| Example 3's compound | 20 mg |
| Crystal cellulose | 80 mg |
| Total weight | 100 mg |

Both are mixed and made into powder. 100 mg of this powder are filled in No.5 hard gelatin capsule and capsule is made.

Patent Applicant: Yamanouchi Seiyaku KK

ALKYLBENZENE DERIVATIVE AND MEDICINE THEREFROM

Patent number: JP2101036

Publication date: 1990-04-12

Inventor: KOZASA TERUAKI; others: 02

Applicant: YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

Classification:

- **international:** C07C43/23; A61K31/045; A61K31/085; A61K31/22; A61K31/66; C07F9/12

- **european:**

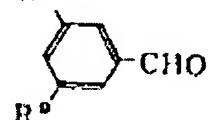
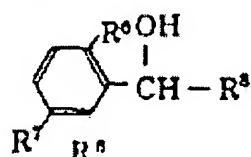
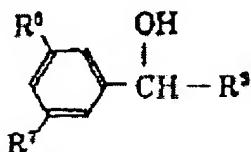
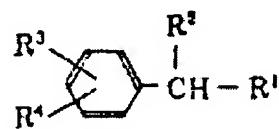
Application number: JP19880251529 19881005

Priority number(s):

Abstract of JP2101036

PURPOSE: To obtain a reverse transcriptase inhibitor which can inhibit the proliferation of retrovirus and the cells infected therewith, by using, as an active ingredient, an alkylbenzene derivative a part of which is novel such as o-peroxy-alpha-tetradecylbenzene methanol or its salt.

CONSTITUTION: The subject reverse transcriptase inhibitor which can inhibit the proliferation of retrovirus and the cells infected with the virus and is used as a therapeutic agent for the diseases caused by the virus, is obtained by using, as an active ingredient, an alkylbenzene derivative of formula I ($R<1>$ is alkyl; $R<2>$ is H, OH, $R<3>$, $R<4>$ are H, OH, alkoxy, phenylalkoxy, one of them is a group other than H) or its salt [the compounds of formula II ($R<5>$ is alkyl; $R<6>$, $R<7>$ are alkoxy) and the compound of formula III ($R<8>$ is alkyl) are novel]. The novel compound of formula II is prepared, e.g., by reaction of an aldehyde of formula IV with a Grignard reagent.



⑫ 公開特許公報 (A) 平2-101036

⑬ Int. Cl.⁶

C 07 C 43/23
 A 61 K 31/045
 31/085
 31/22
 31/66
 C 07 F 9/12
 // C 12 N 9/99

識別記号

AED
ADY

庁内整理番号

C 7419-4H
 7330-4C
 7330-4C
 7431-4C
 6917-4H
 7823-4B

⑭ 公開 平成2年(1990)4月12日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全10頁)

⑮ 発明の名称 アルキルベンゼン誘導体及びその医薬

⑯ 特願 昭63-251529

⑯ 出願 昭63(1988)10月5日

⑰ 発明者 小篠 輝章 埼玉県浦和市大原7-1-1 9-102
 ⑰ 発明者 山本 博一 東京都目黒区柿の木坂3-8-3
 ⑰ 発明者 角田 成正 東京都北区東十条1-18-2-608
 ⑰ 出願人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 ⑰ 代理人 弁理士 長井 省三 外1名

明細書

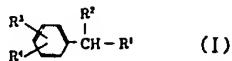
(2) 一般式

1. 発明の名称

アルキルベンゼン誘導体及びその医薬

2. 特許請求の範囲

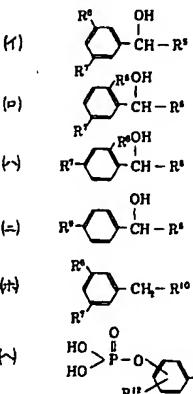
(1) 一般式



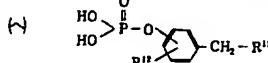
(式中、R¹は炭素数5個乃至25個のアルキル基若しくはアルケニル基を、R²は水素原子又は水酸基を、R³、R⁴は同一又は異なって水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、又はリン酸残基(-O-P(OH)₂)を意味する。

但し、R³、R⁴のいずれか一方は水素原子以外の基である。)

で示されるアルキルベンゼン誘導体又はその塩を有効成分とする逆転写酵素阻害剤。



及び



(式中、R¹は炭素数5個乃至13個及び15個乃至25個のアルキル基を、R²、R⁴は同一又は異なる低級アルコキシ基を、R³は炭素数10個乃至25個のアルキル基を、R⁹はフェニル低級アルコキシ基を、R¹⁰は炭素数17個乃至25個のアルキル基を、R¹¹は炭素数10個乃至25個のアルキル基を、R¹²は水素原子又は水酸基を意味する。)

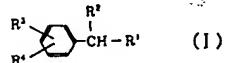
で示される化合物からなる群より選ばれたアル

キルベンゼン誘導体又はその塩。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医薬に関する。更に詳しくは本発明は下記一般式(I)で示されるアルキルベンゼン誘導体又はその塩を有効成分とする逆転写酵素阻害剤に関する。



(式中、R¹は炭素数5個乃至25個のアルキル基若しくはアルケニル基を、R²は水素原子又は水酸基を、R³、R⁴は同一又は異なって水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、又はリン酸残基(-O-P(OH)₂)を意味する。

但し、R³、R⁴のいずれか一方は水素原子以外の基である。以下同様)

- 3 -

ル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、ドコシル基、トリコシル基、ペンタコシル基、イソペントル基、2-メチルペントル基、3-メチルオクチル基、4-エチルノニル基、5-エチルテトラデシル基、2-メチル-3-エチルオクタデシル基等を、また炭素数5個乃至25個のアルケニル基としては2-ベンテニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘプテニル基、5-デセニル基、6-テトラデセニル基、7-オクタデセニル基、8-ノナデセニル基、2-メチル-3-ヘキセニル基、3-エチル-9-ノナデセニル基等が挙げられる。これらのアルキル基若しくはアルケニル基の中では炭素数14個乃至18個のものが特に好ましい。

また、「低級アルコキシ基」としては炭素数1乃至5個を有する直鎖又は分枝状のアルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、

(従来の技術及び課題)

遺伝子としてRNAをもつ球状ウイルスであるレトロウイルスの中には、後天性免疫不全症候群(AIDS)の病原ウイルス(HIV)、成人T細胞白血病(ATL)の病原ウイルス等の病原性を有するものが知られているが、これらのウイルスによる疾患に対し有効な治療法は未だ確立されていない。

本発明の目的は、これらのレトロウイルス及び該ウイルス感染細胞の増殖を阻害し、これらのウイルスによる疾病的治療剤として有用な逆転写酵素阻害剤を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

すなわち、本発明は頭記一般式(I)で示されるアルキルベンゼン誘導体又はその塩を有効成分とする逆転写酵素阻害剤である。

本発明の一般式の基の定義において「炭素数5個乃至25個のアルキル基」としては、炭素数5個乃至25個を有する直鎖又は分枝を有するアルキル基であり、例えばベンチル基、ヘキシ

- 4 -

イソブロボキシ基、イソブロキシ基、tert-ブロキシ基、イソペントルオキシ基等が。

更に「フェニル低級アルコキシ基」としては上記低級アルコキシ基の任意の位置がフェニル基で置換されたものであり、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルベンチルオキシ基等である。

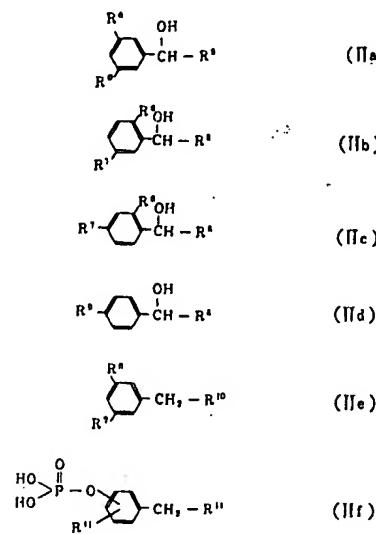
「低級アルカノイルオキシ基」としては、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基等が挙げられる。

また、本発明化合物のうち一般式(I)で示される化合物のうち、フェニル基にリン酸残基を有する化合物は塩を形成することができる。このような塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

一般式(I)で示されるアルキルベンゼン誘導

- 5 -

体には下記一般式 (IIa) ~ (IIf) で示される新規化合物も存在する。本発明の請求項 2 の発明はこれら新規アルキルベンゼン誘導体又はそれらの塩に関するものである。



(式中, R³ は炭素数 5 個乃至 13 個及び 15 個乃至 25 個のアルキル基を, R⁰, R¹ は同一又は異なって低級アルコキシ基を, R⁴ は炭素数 10 個乃至 25 個のアルキル基を, R⁰ はフェニル低級アルコキシ基を, R¹⁰ は炭素数 17 個乃至 25 個のアルキル基を, R² は水素原子又は水酸基を意味する。以下同様)

ここで「炭素数 5 個乃至 13 個及び 15 個乃至 25 個のアルキル基」としては上記一般式 (I) の基の説明において「炭素数 5 個乃至 25 個のアルキル基」の中から炭素数 14 個以下のアルキル基を除いたものを, また「炭素数 10 個乃至 25 個のアルキル基」としては「炭素数 5 個乃至 25 個のアルキル基から炭素数 9 個以下のアルキル基を除いたものを, 更に「炭素数 17 個乃至 25 個のアルキル基」としては「炭素数 5 個乃至 25 個のアルキル基」の中から炭素数 16 個以下のアルキル基を除いたものをいう。

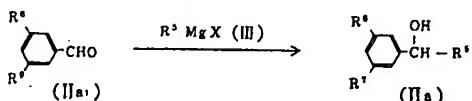
-7-

-8-

(製造法)

本発明の請求項 2 に記載の一般式 (IIa) 乃至 (IIf) で示されるアルキルベンゼン誘導体は下記反応式で示される方法により製造することができる。

(第 1 製法)

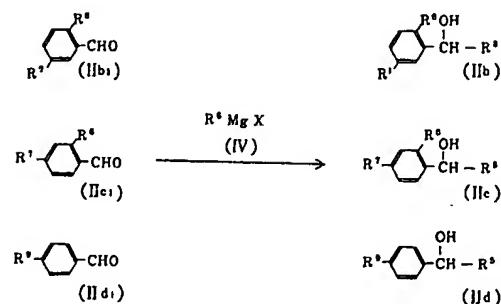


(式中 X はハロゲン原子を意味する。以下同様)
一般式 (IIa) で示される化合物は一般式 (IIa₁) で示されるアルデヒド化合物に一般式 (III) で示されるクリニヤー試薬を反応させることにより得ることができる。一般式 (III) で示されるクリニヤー試薬におけるハロゲン原子としては塩素原子, 奧素原子, ヨウ素原子等である。

反応温度は冷却下乃至加熱還流下に設定される。また, 反応溶媒としては通常ジエチルエーテルが用いられるが, 必要に応じ高沸点の溶媒としてベンゼン, トルエン, キシレン等を用い

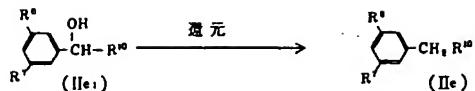
ることもできる。

(第 2 製法)



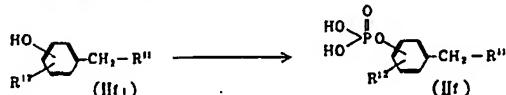
一般式 (IIb), (IIc) 及び (IId) で示される化合物は夫々一般式 (IIb₁), (IIc₁) 及び (IId₁) で示されるアルデヒド化合物に一般式 (IV) で示されるクリニヤー試薬を反応させて得ることができる。
反応条件は第 1 製法で述べた条件が適宜採用される。

(第3製法)



一般式 (IIe) で示される化合物は一般式 (IIe₁) で示されるアルコール化合物を還元することにより得ることができる。還元は通常白金、白金黒、パラジウム-炭素 (Pd-C), ラネーニッケル等の触媒を用いた接触還元が用いられる。反応溶媒は、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ベンゼン等である。

(第4製法)



本製造法は、一般式 (IIIe) で示されるリン酸化化合物を製造方法である。すなわち、一般式 (IIIe₁) で示されるフェノール化合物にビリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、ジメチルア

-11-

ている。この RNA ウィルス群の中には RTase により RNA からそれと相補的な DNA を合成することがそのライフサイクルに必須な一群のウィルスがいる。これらのウィルスは、また DNA の状態で動物細胞の遺伝子の中に組込まれることが判明している。この動物細胞の遺伝子に挿入された RNA は、宿主（動物細胞）の遺伝子の欠損や、挿入された強力な制御遺伝子によりその近傍遺伝子を高発現させることも考えられている。

本発明の有効成分は、これらのウィルスの遺伝子内に共通して存在する RTase を特異的に阻害することによりウィルス増殖、即ち宿主（動物細胞）遺伝子へのウィルス遺伝子の挿入を抑制することができるものと考えられる。

以下に、本発明の有効成分である一般式 (I) の化合物についての薬理作用を測定方法と共に実験例 1 に示す。

実験例 1 逆転写酵素 (RTase) 阻害活性の測定

RTase 阻害活性は Journal of Biological Chemis-

-13-

ニリンといった塩基の存在下、オキシ塩下リンのようなリン酸化剤を反応させることにより行われる。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等である。反応温度は冷却下乃至室温下である。

このようにして製造された (IIa) 乃至 (IIf) の化合物は、遊離のままあるいはその塩として単離精製される。塩は通常用いられる造塩反応に付すことにより製造することができる。

単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、沪過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

(発明の効果)

本発明の有効成分は逆転写酵素 (RTase) 阻害作用を有していることから感染症、カボシ肉腫、ニューモニスカリーニ肺炎といった先天性免疫症候群 (AIDS) の治療薬として有用である。

即ち、一般に RNA ウィルスでは自分を任す遺伝物として一本鎖又は二本の RNA が使われ

-12-

try 262 2187, (1987) の記載の方法に準じ以下の方法で測定した。

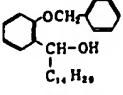
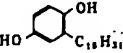
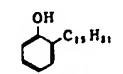
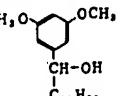
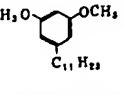
即ち 80 mM トリス緩衝液 (pH 8), 6 mM 塩化マグネシウム, 80 mM 塩化カリウム, 10 mM ジチオスレイトール, 20 μg/ml ポリアデニル酸, 0.02 u/ml オリゴデオキシチミジン, 20 μM トリチウム標識デオキシチミジン-トリフォスフェートとトリ骨髓芽球症ウィルスの RTase から成る反応液に、本発明化合物を各種濃度加え全溶量を 100 μl とした。この反応液を 37 °C 40 分間インキュベーションした後、氷冷した 10 % トリクロロ酢酸を 100 μl 加え、反応を停止した。

この反応液をガラスフィルター (ワットマン GF/C) で沪過し、10 % トリクロロ酢酸、エタノールで洗浄した。その後、ガラスフィルターを乾燥し液体シンチレーションカウンターで測定した。

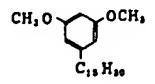
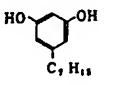
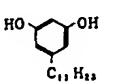
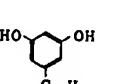
上記方法により測定した本発明の有効成分の RTase 阻害活性の IC₅₀ を表 1 に示す。

-14-

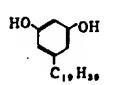
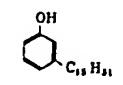
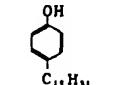
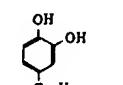
表 1 RTase 阻害活性

| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | $IC_{50} (\mu\text{g/mL})$ |
|-------|---|----------------------------|
| 1 |  | 0.64 |
| | (参考例 1) | |
| 2 |  | 0.21 |
| | (参考例 2) | |
| 3 |  | 0.59 |
| | (参考例 3) | |
| 4 |  | 8.8 |
| | Aust. J. Chem., 27, 345 (1974) | |
| 5 |  | 0.98 |
| | Aust. J. Chem., 26, 799 (1973) | |

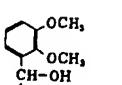
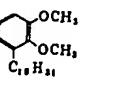
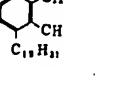
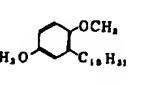
-15-

| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | $IC_{50} (\mu\text{g/mL})$ |
|-------|---|----------------------------|
| 6 |  | 0.93 |
| | Aust. J. Chem., 27, 345 (1974) | |
| 7 |  | 5.1 |
| | J. Org. Chem., 42, 3456 (1977) | |
| 8 |  | 0.86 |
| | J. Org. Chem., 37, 2901 (1977) | |
| 9 |  | 0.09 |
| | Aust. J. Chem., 27, 345 (1974) | |

-16-

| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | $IC_{50} (\mu\text{g/mL})$ |
|-------|---|----------------------------|
| 10 |  | 0.3 |
| | J. Antibiotics, 24, 870 (1971) | |
| 11 |  | 0.16 |
| | Aldrich 製 | |
| 12 |  | 1.57 |
| | J. Med. Chem., 21, 245 (1978) | |
| 13 |  | 0.13 |
| | J. Med. Chem., 29, 606 (1986) | |

-17-

| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | $IC_{50} (\mu\text{g/mL})$ |
|-------|---|----------------------------|
| 14 |  | 1.36 |
| | J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1942 (1981) | |
| 15 |  | 1.06 |
| | Tetrahedron Lett., 23, 2199 (1982) | |
| 16 |  | 0.27 |
| | J. Org. Chem., 23, 1443 (1958) | |
| 17 |  | 1.28 |
| | J. Med. Chem., 29, 606 (1986) | |

-18-

| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | $IC_{50} (\mu\text{g/mL})$ |
|-------|--|----------------------------|
| 18 | | 3.5 |
| | J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2079 (1979) | |
| 19 | | 3.2 |
| | Dic. of Org. Compound 3, 3200 (1982) | |
| 20 | | 0.91 |
| | (実施例 1) | |
| 21 | | 1.19 |
| | (実施例 2) | |

-19-

| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | $IC_{50} (\mu\text{g/mL})$ |
|-------|-----------|----------------------------|
| 22 | | 0.87 |
| | (実施例 3) | |
| 23 | | 6.2 |
| | (実施例 4) | |
| 24 | | 8.2 |
| | (実施例 5) | |
| 25 | | 8.5 |
| | (実施例 6) | |

-20-

| 化合物番号 | 構造式(製造方法) | $IC_{50} (\mu\text{g/mL})$ |
|-------|-----------|----------------------------|
| 26 | | 0.81 |
| | (実施例 7) | |
| 27 | | 0.44 |
| | (実施例 8) | |

(以下余白)

本発明の有効成分である化合物(I)又はその塩は、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として使用される。投与は錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤等の経口投与、注射剤、シロップ剤、軟膏剤、坐剤等の非経口投与のいずれであってよい。

投与量は投与対象、投与ルート、症状によって異なるが経口で通常成人1日当たり1～1,000mg、好ましくは、10～500mgこれを1日2～4回に分けて投与する。

(実施例)

以下に実施例を掲記し本発明を更に詳細に説明する。

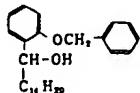
実施例1～9は一般式(I)に包含される化合物のうち新規化合物である一般式(IIa)乃至(IIf)の化合物についての製造例である。

なお、参考例1～3は一般式(I)で示される化合物のうち、公知の化合物(表1の化合物番号1

～3)の製造例を説明したものである。

参考例及び実施例中mpは融点を、MSはマススペクトルを、¹H-NMRは核磁気共鳴スペクトルを、IRは赤外線吸収スペクトルを夫々意味する。

参考例 1.



- 1) o-ヒドロキシベンズアルデヒド 12.2 g, 炭酸カリウム 10.35 g, テトラブチルアンモニウムプロミド触媒量, ベンジルプロミド 15.4 g 及びメチルエチルケトン 200 ml の混合物を5時間加熱還流する。冷却後, 水洗し 0.5 N-水酸化ナトリウム水溶液, 水で洗浄後, 有機層を減圧下濃縮すると, 淡茶色の油状物として。o-ベンジルオキシベンズアルデヒド 20.9 gを得る。
- 2) 金属マグネシウム 0.36 g, エーテル 20 ml の混合物に加温しながら テトラデシルプロミド 4.12 g を滴下する。滴下終了後4時間加熱還流する。これに o-ベンジルオキシベンズア

-23-

酢酸エチル 50 ml, 触媒量の濃硫酸, 10% パラジウム-炭素 1.9 g の混合物を, 水素雰囲気下2時間攪拌する。反応終了後, 液過し, 液液を水洗後, 減圧濃縮する。析出した沈殿をn-ヘキサンから再結晶すると, 2,5-ジメトキシベンタデシルベンゼンの白色結晶 3.1 gを得る。

(2) (1)で得た 2,5-ジメトキシベンタデシルベンゼン 1.8 g を 4.8% 噴霧水素 20 ml 及び酢酸 20 ml に懸濁し, 23時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後残渣を酢酸エチルに溶解し, 水洗する。酢酸エチル層を減圧濃縮すると, 帯黄色沈殿が析出する。沈殿を液取後, メチレンクロリド-n-ヘキサンから再結晶して, 2,5-ジヒドロキシベンタデシルベンゼン 4.70 gを得る。

mp : 101~104°C

MS : 320 M/Z (M)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.4~6.7 (3H), 2.54 (2H, t), 1.0~1.8 (26H), 0.90 (3H, t)

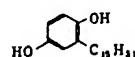
ルデヒド 2.12 g のエーテル溶液 50 ml を加温攪拌下滴下する。3.5時間加熱還流した後反応液を氷水に転溶し, エーテル層を 3N-硫酸, 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液の順序で洗浄する。有機層を減圧濃縮後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 120 ml; 溶出液 n-ヘキサン-アセトン (30:1)) で溶出する。目的画分を集め濃縮すると白色沈殿として o-ベンジルオキシ-α-テトラデシルベンゼンメタノール 1.8 gを得る。

mp : 42~43°C

MS : 392 M/Z (M-18)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.8~7.5 (9H), 5.10 (2H, s), 4.92 (1H, t), 2.5~1.0 (26H), 0.88 (3H, t)

参考例 2.



- (1) 後記実施例 2 で得られた 2,5-ジメトキシ-α-テトラデシルベンゼンメタノール 3.84 g,

-24-

参考例 3.



参考例 1 で得られた o-ベンジルオキシ-α-テトラデシルベンゼンメタノール 1.6 g を酢酸エチル 50 ml に溶解し, 触媒量の濃硫酸及び 10% パラジウム-炭素 1.1 g を加え, 水素雰囲気下, 2時間反応させる。反応液を液過し, 液液を水洗後, 減圧下濃縮する。濃縮液をシリカゲルクロマトグラフィーに供しベンゼンで溶出する。目的画分を集め減圧下濃縮乾固する。o-ベンタデシルフェノールの白色結晶 3.70 gを得る。

mp : 42~44°C

MS : 304 M/Z (M)

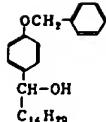
¹H-NMR (CDCl₃) : 6.6~7.2 (4H), 2.58 (2H, t), 2.4~1.0 (26H), 0.88 (3H, t)

-25-

-269-

-26-

実施例 1.



- 1) p-ヒドロキシベンズアルデヒド 12.2 g をメチルエチルケトン 200 mL に溶解する。その溶液に炭酸カリウム 10.35 g, 触媒量のテトラブチルアンモニウムプロミド及びベンジルプロミド 15.4 g を加え一夜加熱還流する。冷却後、水洗し次いで 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を減圧濃縮すると結晶が析出する。この結晶を戻りし乾燥すると、p-ベンジルオキシベンズアルデヒド 16.8 g を得る。
- 2) エーテル 20 mL に金層マグネシウム 0.36 g を加え、加温攪拌しながらテトラデシルプロミド 4.16 g を加える。4時間、加熱還流後 p-ベンジルオキシベンズアルデヒド 2.12 g のエーテル溶液 50 mL を加え、3時間加熱還流する。反応終了後、氷水に転溶し 3 N-硫酸、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄する。有機層

-27-

た沈殿を戻取したのち冷ヘキサンで洗浄し 2.5-ジメトキシ- α -テトラデシルベンゼンメタノール 4.27 g を得る。

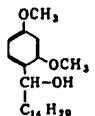
mp : 54 ~ 56 °C

MS : 364 m/z (M), 346 m/z (M-18)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.6 ~ 7.0 (3H), 4.8 (1H),

3.9 (6H), 2.6 ~ 1.0 (26H), 0.9 (3H)

実施例 3.



金層マグネシウム 0.49 g, エーテル 20 mL の混合物にテトラデシルプロミド 5.56 g を加温攪拌下加える。4時間加熱還流後、その反応液に 2.4-ジメトキシベンズアルデヒド 2.2 g のエーテル溶液 50 mL を加温しながら加える。3時間反応後、実施例 2 と同様に処理し 2.4-ジメトキシ- α -テトラデシルベンゼンメタノールの白色沈殿 4.5 gを得る。

-29-

を濃縮すると、白色沈殿が析出する。この結晶を戻りし乾燥後 p-ベンジルオキシ- α -テトラデシルベンゼンメタノールを得た。

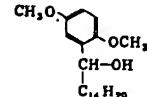
mp : 55 ~ 57 °C

MS : 410 m/z (M), 392 m/z (M-18)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.8 ~ 7.6 (9H), 5.08 (2H, s),

4.6 (1H, t), 1.1 ~ 1.8 (26H), 0.90 (3H, t)

実施例 2.



金層マグネシウム 0.49 g 及びエーテル 20 mL の混合物に加温下テトラデシルプロミド 5.7 g を滴下する。滴下終了後 4 時間、加熱還流する。これに 2.5-ジメトキシベンズアルデヒド 2.66 g のエーテル溶液 30 mL を加温下滴下する。滴下終了後 3 時間加熱還流する。冷却後、氷水に転溶し、エーテル層を 3 N-硫酸、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄する。エーテル層を濃縮後析出し

-28-

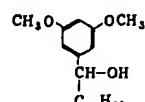
mp : 69 ~ 70 °C

MS : 364 m/z (M), 346 m/z (M-18)

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.2 (1H), 6.45 (2H), 4.8 (1H),

3.8 (6H), 2.5 ~ 1.0 (26H), 0.9 (3H)

実施例 4.



金層マグネシウム 0.49 g, エーテル 20 mL の混合物に、加温下 デシルプロマイド 4.42 g のエーテル溶液 50 mL を加える。3 時間加熱還流後 3.5-ジメトキシベンズアルデヒド 2.7 g のエーテル溶液 10 mL を加える。4 時間加熱還流後、反応液を氷水に転溶し、エーテル層を 3 N-硫酸、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液水で順次洗浄した後、減圧濃縮すると 3.5-ジメトキシ- α -デシルベンゼンメタノールの白色沈殿 4.47 gを得る。

mp : 32 °C

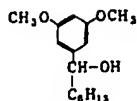
MS : 308 m/z (M)

-270-

-30-

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.3~6.6 (3H), 4.5 (1H), 3.8 (6H),
1.0~2.2 (18H), 0.9 (3H, t)

実施例 5.

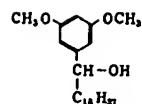


実施例 4 と同様な方法で、3,5-ジメトキシ- α -ヘキシルベンゼンメタノールの粘稠透明液体を得る。

MS : 252 m/z (M)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.3~6.7 (3H), 4.6 (1H), 3.8 (6H),
2.1~1.1 (10H), 0.9 (3H, t)

実施例 6.



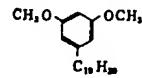
実施例 4 と同様にして 3,5-ジメトキシ- α -オクタデシルベンゼンメタノールを得る。

mp : 68~67°

MS : 420 m/z (M)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.2~6.6 (3H), 4.6 (1H),
3.8 (6H), 2.1~1.0 (34H), 0.90 (3H, t)

実施例 7.



実施例 6 で得られた 3,5-ジメトキシ- α -オクタデシルベンゼンメタノール 4g を酢酸エチル 170 mL に懸濁し、触媒量の濃硫酸及び 10% バラジウム-炭素 1.8 g を加え、水素雰囲気下、2 時間搅拌する。反応液を沪過し、沪液を水洗したの

-31-

ち、減圧濃縮する。濃縮液をシリカゲルクロマトグラフィーに供する。ベンゼン-n-ヘキサン (5:1) で溶出し、目的画分を集め濃縮すると、3,5-ジメトキシノナデルベンゼンの白色沈殿 810 mg を得る。

mp : 59~60°

MS : 404 m/z (M)

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.2~6.5 (3H), 3.8 (6H),
2.58 (2H, t), 2.1~1.0 (34H), 0.9 (3H, t)

実施例 8



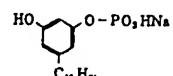
m-ペントデシルフェノール 304 mg をメチレンクロリド 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 101 mg 及びオキシ塩化焼 460 mg を加え、室温で終夜搅拌する。次いで水 3 mL を加え、室温で 2 時間搅拌する。その反応液を分液し、メチレンクロリド層を水洗する。有機層を減圧濃縮する。濃縮液をジメ

チルシリル化されたシリカゲル (メルク社) カラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム次いでクロロホルム-メタノール (10:1) で溶出す。目的画分を集め濃縮すると、m-ペントデシルフェノール磷酸の淡黄色塊を得た。

IR (KBr) : 1060 cm⁻¹MS (FAB) : 383 m/z (M-1) C₂₁H₃₇PO₄ [384]

¹H-NMR (CD₃OD) : 6.9~7.4 (4H),
2.63 (2H), 1.8~2.10 (26H),
0.95 (3H)

実施例 9.



5-ペントデシルレゾルシン 160 mg をオキシ塩化焼 2 mL 及び水 9 mL の混合物に溶解する。室温で 4 日反応後、氷水 10 mL に転溶し、炭酸ソーダで pH 8.5 に調整した後、酢酸エチル 50 mL で 2 回抽出する。水層を塩酸で pH 1.55 に調整した後、ブタノール

-33-

-34-

50 mlで2回抽出する。ブタノール層を水洗後、減圧濃縮する。濃縮液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 7.0に調整したのち、凍結乾燥する。淡黄色粉末をジメチルシリルシリカゲルカラムに供し、クロロホルム、次いでクロロホルム-メタノール(10:1)で溶出する。目的画分を集め、濃縮すると、5-ベンタデシルレゾルシン換酸モノナトリウムの白色粉末51 mgを得る。

IR(KBr) : 1100 cm⁻¹MS(FAB) : 421 m/z (M-1), C₂₁H₃₈O₅PNa [422]

¹H-NMR(D₂O-CD₃OD) : 6.1 ~ 6.7 (3H),
2.45 (2H), 1.0 ~ 1.7 (26H),
0.95 (3H)

处方例

製剤例1. 錠剤

| | |
|--------------|--------|
| 実施例3の化合物 | 25 mg |
| スターチ | 220 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 5 mg |
| 全量 | 250 mg |

上記組成の混合物を常法により錠剤とする。

製剤例2. カプセル剤

| | |
|----------|-------|
| 実施例3の化合物 | 20 g |
| 結晶セルロース | 80 g |
| 全量 | 100 g |

両粉末を混合して散剤とし、この100mgを5号のハードゼラチンカプセルに充填してカプセル剤とする。

特許出願人 山之内製薬株式会社

代理人 弁理士 藤野清也

弁理士 長井省三

-35-

-36-

手続補正書

平成元年1月



特許庁長官 古田文毅

1. 事件の表示

昭和63年特許第251529号

2. 発明の名称

アルキルベンゼン誘導体及びその医薬

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

名称 山之内製薬株式会社

代表者 森岡茂夫

4. 代理人

住所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部内

氏名 (9094) 弁理士 藤野清也 (ほか1名)

Tel. 960-5111

5. 補正命令の日付

自発

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の前

方式審査



— / —

7. 補正の内容

- (1) 明細書第17頁表中「J. Antibiotics」とあるのを「J. Antibiotics」に補正する。
- (2) 同第18頁表中「Tetrahedron」とあるのを「Tetrahedron」に補正する。
- (3) 同第25頁6行の「ベンタデシル」とあるのを「ベントデシル」に、同7行の「ベンタデシル」とあるのを「ベンタデシル」に夫々補正する。
- (4) 同第33頁4行の「ノナデルベ」とあるのを「ノナデルベ」に補正する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)